

pathogenezisében kimutatták, hogy a központi idegrendszerben csökkent a glutamát transzporter funkciója, így az excitátoros szinapszisok nagy részét kitevő glutamaterg szinapszisok működészavara áll elő. A szinaptikus résben a megnövekedett glutamát mennyiség - elsősorban kainát/AMPA-receptorok túlingerlésével - a sejtek pusztulását okozza. A sejtkárosodást az intracellulárisan emelkedett Ca^{2+} -szint következtében aktiválódó számos folyamat együttesen okozhatja. Hasonló mechanizmust feltételez a motoneuronok pusztulásának autoimmun teóriája, mely az intracelluláris Ca^{2+} -szint emelkedését a kalciumcsatornák működésének autoantitestek hatására létrejövő megváltozására vezeti vissza^{4,5,6}. A szelektív motoneuron-pusztulást az magyarázza, hogy a sejtek kalciumpuffer-rendszere csökkent működésű⁷. Saját kísérleteinkben elektronmikroszkópos hisztokémiai reakcióval igazoltuk, hogy ALS-ben szenvedő betegekből származó IgG normál egerekbe oltva 24 órán belül a motoneuronokban szelektíven megnöveli az intracelluláris kalcium mennyiségét és ultrastrukturális eltéréseket okoz (megnövekedett szinaptikus vezikulumszám, a Golgi-apparátus és az endoplazmás rendszer ciszternáinak tágulata, bennük kalcium kicsapódás), melyek a sejtdegeneráció legkorábbi jeleiként értelmezhetők.

Irodalom

1. *Rosen DR et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
2. *Rothstein JD, Martin LJ, Kuncel RW.* Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992;326:1464-1468.
3. *McNamara JO, Fridovich I.* Did radicals strike Lou Gehrig? *Nature* 1993;362:20-21.
4. *Smith RG, Hamilton S, Hofman F et al.* Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1721-1728.
5. *Kimura F, Smith RG, Nyormoi et al.* Amyotrophic lateral sclerosis patient antibodies label Ca^{2+} channel subunit. *Ann Neurol* 1994;35:164-171.
6. *Linas R, Sugimori M, Cherksey BD et al.* IgG from amyotrophic lateral sclerosis patients increases current through P-type calcium channels in mammalian cerebellar Purkinje cells and in isolated channel protein in lipid bilayer. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:11743-11747.
7. *Ince P et al.* Parvalbumin and calbindin D-28k in the human motor system and in motor neuron disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:291-299.
8. *Borgers M, Thone F, van Neuten JM.* The subcellular distribution of calcium and the effects of calcium-antagonists as evaluated with a combined oxalate-pyroantimonate technique. *Acta Histochem* 1981;S24:327-332.

Motoneuron- és izombetegségek klinikuma, csoportosítása

Jakab Katalin, Ungureán Aurélia
SZOTE, Neurológia

A neuromuscularis betegségekhez soroljuk azokat a kórképeket, ahol a motoros egység egy vagy több komponense károsodik. A motoros egységhez tartozik a gerincvelő mellső szarvai és az agytörzsi motoneuron, a perifériás ideg, az ideg-izom szinapszis és az izom.

A motoneuron betegségekhez tartozik:

- 1, a spinalis motoneuron-károsodás: *progresszív spinalis izomatropiák* (infantil, intermedialis, juvenilis, felnőttkori formák);
- 2, a corticalis motoneuron-károsodás: *primer lateral sclerosis*;
- 3, a bulbaris motoneuron-károsodás: *progresszív bulbaris paralysis*;
- 4, a spinalis + bulbaris + corticalis motoneuron-károsodás: ALS.

A polyneuropathiákhoz: a perifériás ideg szenzoros, motoros és vegetatív rostjainak laesioja tartozik.

A neuromuscularis junctiot érintő betegségekhez tartozik:

- 1, a *postszinaptikus* Ach-receptoron ható autoantitestek rontják az ideg-izom ingerület-átvitel határfokát, ami a *Myasthenia gravis* tünetegyüttest okozza;
- 2, *preszinaptikusan* az axon terminális kalciumcsatornáival, vagy a szinaptotagminnal reagáló autoantitestek csökkentik az intracelluláris szolubilis Ca^{2+} -szintet, csökken az Ach-release, gátlódik a neuromuscularis szinapszis, így jön létre a Lambert-Eaton-féle myasthenias szindróma.

A myopathiák közé tartoznak:

- 1, az izomdystrophiák: leggyakoribb a Duchenne-féle dystrophia, melynek oka, hogy az izommembrán strukturfehérjéje, a dystrophin hiányzik a gén károsodása miatt;
- 2, a myotoniák: az izommembrán ioncsatornáinak funkciózavara:
 - a. *Myotonia congenita (Thomsen)*: a kloridcsatorna funkciózavara;
 - b. *Paramyotonia congenita*: a nátriumcsatorna funkciózavara;
 - c. *Neuromyotonia*; a káliumcsatorna funkciózavara;
- 3, a kongenitális myopathiák. Ez utóbbinak az izombiopszia elektromikroszkópos vizsgálatával kimutatható morfológiai elváltozások alapján 5 típusa különböztethető meg: a. central core; b. nemalin; c. myotubular; d. fibre-type disproportion; e. mitokondriális myopathiák.

Az e. esetében a mitokondriális DNS-ben létrejövő mutáció az oxidatív foszforiláció diszfunkciójához (Citochrom C-oxidáz defektushoz) vezet, ami az izom működészavarát okozza^{4,5}. A diagnózis az izombiopszia biokémiai és morfológiai ("ragged red fibre", mitokondrium abnormalitások) vizsgálatával állapítható meg. Gyakoribb kórképek: Kearns-Sayre-szindróma, MELAS, MERRF.

4, Metabolikus myopathiák a., glycogenosisok (II. III. V. típus); b., lipidtárolási myopathiák karnitinhány).

5. Káliumanyagcsere-zavar okozta betegségek.

6. Endokrin myopathiák (pajzsmirigy-, mellékpajzsmirigy-mellékvesekéreg-betegségek).

7. Exogén mérgezések okozta myopathiák (alkohol, gyógyszer).

8. Myositisek: a. polymyositis, dermatomyositis, inclusios body myositis (autoimmun betegségek); b. kórokozó okozta: cisticercosis.

Irodalom

1. Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. Raven Press, New York, 1991.
2. Leys K et al. Calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Neurol 1991;29:307-314.

3. *Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI.* Diseases of the nervous system. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992.
4. *Ross DW.* Introduction to Molecular Medicine. Springer-Verlag New York, 1992.
5. *Martin JB.* Molecular genetics in neurology. *Ann Neurol* 1993;34:757-773.

Geno- és fenotípus összefüggések elemzése Duchenne-Becker féle progresszív izomdystrophiában

László Aranka, Endreffy Emőke, Raskó István

SZOTE Gyermekklinika, MTA Biológiai Központ Genetikai Intézet, Szeged

A geno- és fenotípus-összefüggések vizsgálatával prognosztikai mutatókra kívánunk következtetni, a genetikai információkat bővíteni. A fenti elmélet helyességét a klinikánkon kezelt myopathiás betegek esetében vizsgálni. Az általunk vizsgált progresszív izomdystrophiában szenvedő betegek életkora 2-33 év, a legtöbb beteg (30%) 13-15 éves korú.

A genotípus vizsgálata (18 exon és izomspecifikus promoter analízise) leukocytákból tisztított DNS-en polimeráz láncreakció (PCR) technikával, Beggs- és Chamberlain-féle szintetizált oligonucleotid primerekkel történt. Vizsgáltuk a Duchenne- és Becker-myopathias betegek (n=62) exondelációit, a deléció és nondeléció esetek arányát, a deléciók terjedelmét és lokalizáció szerinti megoszlását. A kapott adatokat összehasonlítottuk a klinikai képpel. *Spearman-teszt*tel korrelációt számítottunk a tolokocsiba kerülés (IV. stádium) életkora és a deléció kiterjedése között.

A vizsgált 62 betegből 33 esetben találtunk deléciót (53%), 29 beteg (17%) nondeléciónak bizonyult. A Becker-myopathiasok 25%-ánál igazoltunk deléciót (4 fő), míg a Duchenne-típusnál a deléciók esetek aránya 75% (27 fő). A vizsgált 18 exon közül leggyakoribbnak a 47, 48, 49-es exonok deléciói bizonyultak. Viszonylag kis számú beteganyagunknál is megfigyelhető az az irodalomból ismert tendencia, hogy a deléciók többsége a gén ún. második töréspontjánál, a 3' véghez közel helyezkedik el (eseteink 78%-ában). Nem találtunk szignifikáns összefüggést a deléciók kiterjedése és a klinikai tünetek súlyossága között. Az összefüggés hiánya alátámasztani látszik a „frame-shift” hipotézis helyességét. Példaként említhetjük a kiterjedésében hosszabb, de „in-frame” delécióval (45-48-as exonok) rendelkező betegünk enyhe Becker fenotípusát és a rövidebb génszakaszt (43-44-es exonokat) érintő, de „frame-shift” deléciójú páciens súlyosabb, intermedier típusú myopathiáját.

A Duchenne- és Becker-izomdystrophiákban a geno- és fenotípus összehasonlító analízise prognosztikus hasznosságúnak bizonyult.

Irodalom

1. *Arahata K et al.* Preservation of the C-terminus of dystrophin molecule in the skeletal muscle from Becker muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1991;101:148-156.
2. *Baumbach LL et al.* Molecular and clinical correlation of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology* 1989;39:465.
3. *Beggs et al.* Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990;86:45.